



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia I

Eficácia da utilização da RT-IO como radioterapia principal no Tratamento do Cancro Da Mama em Estádio Inicial

Abelcineyd Viegas D'Assunção Camblé

Junho'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia I

Eficácia da utilização da RT-IO como radioterapia principal no Tratamento do Cancro Da Mama em Estádio Inicial

Abelcineyd Viegas D'Assunção Camblé

Orientado por:

Professora Dra. Emília Vieira

Junho'2020

Resumo

Introdução: O cancro da mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres. A evolução na terapêutica do carcinoma da mama tem ocorrido no sentido do alcance da menor invasividade sem que, no entanto, haja o compromisso da eficácia. Alguns estudos evidenciaram a baixa probabilidade da extensão microscópica das células malignas superior a 1cm da loca tumoral, o que desafia a noção da imperatividade da radioterapia adjuvante convencional associada a cirurgia conservadora, particularmente para as doentes em estágio inicial. A Radioterapia Intraoperatória (RT-IO) corresponde a uma das técnicas de Irradiação parcial acelerada da mama (APBI) que se tem apresentado como uma das possíveis alternativas no tratamento das doentes em estágio inicial. Esta revisão tem como objetivo proceder a revisão da literatura relativa a eficácia do uso terapêutico da RT-IO em substituição a Radioterapia adjuvante convencional na abordagem conservadora do cancro da mama em estágio inicial.

Metodologia: Realizou-se uma revisão não sistemática da literatura, com recurso a base de dados *Pubmed* com os termos *Breast cancer, Early stage, Treatmen, Intraoperative radiotherapy*.

Resultados: Obteve-se um conjunto de 31 artigos potencialmente relevantes, dos quais se incluíram 9, duas Revisões Sistemáticas, dois Ensaio Clínicos de Fase III, dois Ensaio Clínicos de Fase II, dois Estudo Coorte Prospetivo e um Estudo Retrospectivo.

Discussão: As evidências mostram que a RT-IO é equiparável a radioterapia convencional quanto a sobrevida global. A sua eficácia no tratamento do cancro da mama em estágio inicial não é inferior ao tratamento convencional no que se refere ao controlo da doença local. É, no entanto, necessária uma escolha cuidadosa das doentes no sentido de serem selecionadas as de baixo risco. É também importante realçar a necessidade de mais estudos, com maior duração, para a identificação mais precisa deste grupo de doentes.

Palavras-chave: Cancro da mama; Estágio inicial; Tratamento; Radioterapia Intraoperatória.

Abstrat

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy among women. The evolution in the treatment of breast cancer has evolved in the sense of achieving less invasiveness without, however, compromising its effectiveness. Some studies have evidenced the low probability of the microscopic extension of malignant cells greater than 1 cm from the tumor site, which challenges the notion of the imperativity of conventional adjuvant radiotherapy associated with conservative surgery, particularly for early stage patients. Intraoperative Radiotherapy (IORT) corresponds to one of the Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) techniques that has been presented as one of the possible alternatives in the treatment of early stage patients. This study aims to review the literature on the efficacy of the therapeutic use of IORT in replacement of conventional adjuvant radiotherapy in the conservative approach to early stage breast cancer.

Methods: A non-systematic literature review was carried out, using the Pubmed database with the terms Breast cancer, Early stage, Treatmen, Intraoperative radiotherapy.

Results: A set of 31 potentially relevant articles was obtained, of which 9 were included, two Systematic Reviews, two Phase III Clinical Trials, two Phase II Clinical Trials, two Prospective Cohort Studies and a Retrospective Study.

Discussion: Evidence shows that IORT is comparable to conventional radiotherapy in terms of overall survival. Its efficacy in the treatment of early stage breast cancer is not inferior to conventional treatment in the control of local disease. However, a careful choice of patients is necessary, in order to select those at low risk. It is also important to emphasize the need for more studies, with longer duration, for a more precise identification of this set of patients.

Key-words: Breast cancer, Early stage, Treatment, Intraoperative radiotherapy.

O Trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

1.	Introdução	7
1.1	Cirurgia Conservadora da Mama	8
1.2	Irradiação parcial acelerada da mama (APBI)	9
1.2.1	RT-IO.....	10
	Vantagens	10
	Desvantagens	11
1.	Material e Métodos	14
2.	Resultados.....	15
3.	Discussão	20
4.	Conclusão	23
5.	Limitações	23
6.	Agradecimentos	24
7.	Bibliografia.....	25

1. Introdução

O carcinoma da mama continua a ser o mais incidente entre as mulheres, correspondendo a cerca de 24,2% de todos os cancros ¹, estando entre as principais causas de morte na mulher em muitos países, particularmente os mais desenvolvidos ².

Foi estimada a incidência para 2018 de 2 088 849, mundialmente, (na europa 522 513 e em Portugal 6974), e a mortalidade de 626 679 colocando o cancro da mama em primeiro lugar no que concerne a mortalidade por cancro nas mulheres, (na europa de 137 707 e em Portugal de 1 748). ¹

Assim sendo o cancro da mama continua a ser uma doença bastante relevante apesar dos muitos progressos realizados.

Desde 1995 começou-se a perceber a tendência para a diminuição da mortalidade do carcinoma da mama, que se deveu essencialmente às melhorias nos cuidados de saúde, no que diz respeito ao diagnóstico precoce, sendo possível o diagnóstico de lesões infra clínicas, e a melhor qualidade no tratamento. ^{3 4}

De acordo com os dados da SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), cerca de 62,8% dos carcinomas da mama são diagnosticados em estágio inicial, ou seja, enquanto a doença é local. ⁵ Tendo em conta este facto torna-se essencial a otimização do tratamento para este grupo de doentes. ⁴

O tratamento do carcinoma da mama tem evoluído no sentido da utilização de técnicas menos invasivas sem que, contudo, haja compromisso da eficácia terapêutica. ^{6 7}

Atualmente, às doentes recém diagnosticadas são apresentadas uma combinação entre as seguintes opções terapêuticas: cirurgia conservadora (tumorectomia, quadrantectomia ou mastectomia parcial), mastectomia, radioterapia e terapêutica sistémica (hormonoterapia/quimioterapia/ imunoterapia). ⁴

A escolha da abordagem a ser usada em cada caso deve ser realizada por equipas multidisciplinares, tendo sempre em conta: o tamanho e tipo de tumor, as características imagiológicas, a possibilidade de excisão com margens adequadas e que assegurem um bom resultado estético bem como as preferências da doente em questão. ^{3 4}

1.1 Cirurgia Conservadora da Mama

A abordagem conservadora no carcinoma da mama consiste na recessão do tumor primário, quer seja, por tumorectomia, mastectomia segmentar ou excisão local alargada, seguida de radioterapia de todo o tecido mamário.^{3 4}

Habitualmente é administrada uma dose de 45-50 Gy em toda a mama num período de 5-6 semanas, o que equivale a cerca de 1,8 – 2 Gy por fração, e na maior parte das doentes é administrado uma dose boost de 10-16 Gy no leito tumoral.^{3 4}

Esta abordagem tornou-se standard no tratamento do carcinoma da mama em estágio inicial graças a estudos prospetivos que mostraram equivalência na sobrevida global, livre de doença e no controlo local entre as doentes submetidas a abordagem conservadora versus as mastectomizadas.^{8 9} Adicionalmente é mais bem tolerada e com relativamente poucas complicações a longo prazo, apresenta não só bons resultados estéticos como um menor impacto psicológico.⁴

A importância da radioterapia adjuvante como componente da abordagem conservadora foi estabelecida por estudos que compararam a tumorectomia apenas versus a tumorectomia associada a radioterapia adjuvante de toda a mama, tendo estes demonstrado uma redução na recidiva local significativa com a adição da radioterapia.⁴

Assim como resultados semelhantes à segurança da mastectomia.

Esta abordagem é a primeira escolha no tratamento do carcinoma invasivo em estágio inicial, contudo pensa-se que a sua utilização não tem sido maximizada. Foi reportado que cerca de 30% das doentes submetidas a tumorectomia não são submetidas a radioterapia adjuvante, esta subutilização prende-se a múltiplas questões, estando as questões logísticas associadas a radioterapia adjuvante entre as principais.⁴

Foram referidas como causas por algumas doentes o facto de não poderem ou não quererem comprometer-se as cerca de 5-6 semanas de radioterapia que a abordagem conservadora acarreta, estando por base a conveniência, acesso, custo, distância ao local de radioterapia, mau acesso a transportes, ausência de suporte social, e mau status em ambulatório da doente.⁴

No estudo Holland et al. foi investigada a recidiva local. Neste estudo foram analisadas peças de mastectomia de mais de 300 doentes diagnosticadas com carcinoma invasivo

da mama em estágio inicial que preenchiam os critérios para abordagem conservadora. Dentre 282 carcinomas invasivos, 105(37%) mostraram foco tumoral a volta da massa de referência, 56 (20%) foco a 2 cm da massa, e 121(43%) a mais de 2cm da massa. ⁷ Este estudo justifica a admissão da necessidade do tratamento de toda a mama, quer este seja por radioterapia quer seja por cirurgia para que se atinja o controlo local.

Entretanto, é necessário ter em conta algumas possíveis falhas no estudo anteriormente referido, estando as principais na seleção das doentes, e na qualidade da mamografia, em que não havia evidencia radiográfica de doença multicêntrica que hoje possivelmente seria detetada. ¹⁰

Estudos posteriores de doentes candidatas a abordagem conservadora mostraram que é pouco provável a extensão microscópica das células malignas para mais de 1cm. ⁴

Estes factos fizeram surgir o interesse no uso da Irradiação parcial acelerada da mama (APBI) como potencial substituta da radioterapia adjuvante convencional em doentes com carcinoma invasivo em estágio inicial. ⁴

1.2 Irradiação parcial acelerada da mama (APBI)

Técnicas de Irradiação parcial acelerada da mama (APBI) correspondem a abordagens que têm como alvo apenas a cavidade da tumorectomia mais 1-2cm da margem, em vez de toda a mama.

Uma vez que um menor volume mamário é irradiado, uma maior dose pode ser administrada num curto período. ⁴

O maior argumento para as APBI vem de estudos que afirmam que as recidivas locais ocorrem maioritariamente perto da local tumoral, sendo que recidivas ipsilaterais fora da área nas proximidades da localização do tumor primário são raras. ⁴

Com base nesta evidencia, pensa-se que a abordagem conservadora, incluindo a radiação de toda a mama, possa tratar-se, em alguns casos, de “sobre tratamento”. ⁴

A Radioterapia convencional incorpora toda a mama, incluindo a local cirúrgica, pele sobrejacente, axila e até, eventualmente, uma pequena porção do coração e do pulmão, o que pode induzir a toxicidade evitável. ⁴

O aumento a longo prazo da mortalidade cardíaca após radioterapia convencional não é significativo com as técnicas atuais, contudo, lesões pulmonares como pneumonites, fibrose pulmonar, e alterações nas provas de função respiratória estão documentadas na literatura. ⁴

Posto isto, com a utilização das APBI evitaríamos estas complicações pela poupança dos tecidos vizinhos condicionados por esta técnica.

Existem várias técnicas de APBI atualmente, sendo estas: a braquiterapia, radioterapia conformacional tridimensional e a radioterapia intraoperatória (RT-IO). Estas técnicas diferem entre si no grau de invasividade, método de administração de radiação, dependência do operador e na aceitação. ⁴

1.2.1 RT-IO

Radioterapia intraoperatória (RT -IO) é uma técnica de irradiação que permite a administração de altas doses de radiação, sozinha ou como boost, em apenas uma fração durante o ato operatório. É um dos grandes exemplos e dos mais interessantes da abordagem multidisciplinar integrada no tratamento do cancro. ^{11 4}

Foi pela primeira vez utilizada em 1998 com um dispositivo chamado INTRABEAM. Inicialmente os dispositivos de RT-IO pelo seu tamanho e peso eram intransportáveis, sendo necessário o transporte dos doentes do bloco operatório para a unidade de radioterapia durante a cirurgia, ou a construção de blocos operatórios especificamente para radioterapia intraoperatória. Estas limitações técnicas e financeiras limitaram o seu uso generalizado ⁴.

Com os avanços tecnológicos tornou-se possível o desenvolvimento de dispositivos transportáveis, permitindo assim a maior difusão desta técnica. ⁴

Vantagens

- Visualização direta do alvo – o que permite precisão na administração da dose e ao mesmo tempo reduz a possível lesão dos órgãos adjacentes; ¹¹

Reduz o risco de erro geográfico, em que a dose de radiação é imprecisa ou apenas parcialmente administrada ao leito tumoral, que pode ser causada pelo movimento da doente, pelo posicionamento inconstante da doente, e por dificuldades na identificação da loca tumoral. A irradiação pode ocorrer semanas ou meses após cirurgia e é

estimado que este erro ocorra em 70% das doentes que recebem boost na radioterapia adjuvante convencional; ⁴

- Melhorar o tumor-kill Effect da cirurgia e irradiação; ⁴

Pela eliminação precoce da doença subclínica residual, prevenindo o crescimento tumoral no intervalo entre a cirurgia e radioterapia adjuvante convencional, que por vezes pode ser a causa da falha no controlo local. ⁴

- Adoção precoce da terapêutica sistémica, quimioterapia ou outra terapêutica adjuvante, ⁴
- Elimina o risco da não adesão ao plano terapêutico; ⁴
- Administrada sem atrasos; ⁴
- Potencialmente custo-efetiva. ⁴

Desvantagens

Tendo em conta que os resultados anatomopatológicos só estão disponíveis após a irradiação ter sido administrada, esta torna-se a mais importante desvantagem desta técnica. ⁴ Embora na maior parte dos casos se possa confirmar as margens cirúrgicas durante a cirurgia, pode acontecer só termos posteriormente a histologia definitiva. Assim se os resultados forem desfavoráveis, podem implicar uma reintervenção cirúrgica ou a adição da radioterapia convencional ao esquema terapêutico da doente, passando esta a não beneficiar das vantagens pelas quais a RT-IO foi administrada.

Outra desvantagem da RT-IO prende-se a limitação do seu uso a um grupo restrito de doentes.

Foram emitidos consensos pela ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) e pela ASTRO (American Society for Radiation Oncology) recomendando a restrição da utilização da RT-IO a grupos de doentes específicos. Os resumos destas recomendações estão sumarizados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Recomendações GEC-ESTRO na seleção de doentes para APBI ¹²

Características	A/ Grupo de Baixo risco – Boas candidatas a APBI	B/ Grupo de risco intermediário – Possíveis candidatas a APBI	C/ Grupo de alto risco – contraindicação a APBI
Idade	> 50 A	> 40 – 50 A	≤ 40 A
Histologia	CDI, mucinoso, tubular, medular e coloide cc.	CDI, CLI mucinoso, tubular, medular e coloide cc.	-
CLI	Não permitido	Permitido	-
CDIS	Não permitido	Permitido	-
Grau histológico	Qualquer	Qualquer	-
Tamanho tumoral	pT1-2 (≤ 30 mm)	pT1-2 (≤ 30 mm)	pT2 (>30 mm), pT3-4
Margens cirúrgicas	Negativa (≥ 2 mm)	Negativa, mas próxima (< 2 mm)	Positiva
Multicentricidade	Unicêntrico	Unicêntrico	Multicêntrico
Multifocalidade	Unifocal	Multifocal (limitado a 2cm da lesão)	Multifocal (> 2cm da lesão)
EIC	Não permitido	Não permitido	Presente
ILV	Não permitido	Não permitido	Presente
Status ER, PR	Qualquer	Qualquer	-
Status ganglionar	pN0 (por BGS ou ALND)	pN1 mi, pN1a (por ALND)	pNx; pN2a (4 ou mais)
Quimioterapia neoadjuvante	Não permitido	Não permitido	Se usada

APBI - accelerated partial-breast irradiation; CDI – Carcinoma ductal invasivo; CLI -carcinoma lobular invasivo;

CLIS – carcinoma lobular in situ; CDIS – carcinoma ductal in situ; EIC – componente intraductal extensivo; ILV –

invasão linfovascular; RE – Recetor estrogénio; RP – recetor progesterona; BGS – biopsia do gânglio sentinela; DGA

– Dissecção dos gânglios axilares (pelo menos 6 gânglios examinados patologicamente).

Tabela 2: Resumo das recomendações da ASTRO para seleção das doentes para APBI ¹³

<i>Grupo de doentes</i>	<i>Fatores de risco</i>	<i>Recomendação</i>
Adequado	Idade Margens Estadio T CDIS	<p>≥50A</p> <p>Negativas por pelo menos 2mm</p> <p>TIS ou T1</p> <p>Apenas se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Screen-detected</i> • Grau nuclear baixo a intermediário • Tamanho ≤2.5 cm • Excisado com margens negativas a ≥3mm
Cauteloso	Idade Margens CDIS	<p>40-49 A se todos os outros critérios para “adequado” tiverem sido cumpridos;</p> <p>≥50 A se a doente teve pelo menos uma das características patológicas a baixo e não tem nenhum critério para “inadequado”</p> <p><i>Fatores patológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho 2.1-3.0 cm^a • T2 • Margens próximas (<2 mm) • Limited/focal LVSI • RE (-) • clinicamente unifocal com tamanho total 2.1-3.0 cm (b) • histologia lobular invasiva • CDIS puro ≤3 cm se critérios para adequados não cumpridos na integra • EIC ≤3cm <p>Próximas (< 2 mm)</p> <p>≤3cm e não cumpre critérios para “Adequado”</p>
Inadequadas	Idade Margens CDIS	<p>< 40 A</p> <p>40-49 A e não cumpre critérios para “cauteloso</p> <p>Positivas</p> <p>> 3 cm</p>

^a o tamanho do componente tumoral invasivo. (b) permitida multifocalidade microscópica, desde que a lesão seja clinicamente unifocal (uma única lesão detetada ao exame físico e ecografia/mamografia) e o tamanho total da lesão (incluindo focos de multifocalidade e parênquima normal da mama) fique entre 2,1 e 3,0 cm

1. Material e Métodos

Foi formulada a questão a investigar com base no PICO: Population, Intervention, Comparison, outcome.

Population: Doentes diagnosticadas com carcinoma da mama em estágio inicial;

Intervention: Tratamento do carcinoma da mama recorrendo a cirurgia conservadora seguida por RT-IO

Comparison: Tratamento do carcinoma da mama recorrendo a cirurgia conservadora seguida da radioterapia convencional

Outcome: Controlo local e sobrevida global

Foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed com os seguintes termos Mesh: "Breast cancer AND Early stage AND Treatment AND Intraoperative radiotherapy"

Foram lidos os artigos que cumpriam os critérios de inclusão:

Tipo de estudo: Revisões sistemáticas com ou sem metanálises; ensaios clínicos de II e III fase; estudos de coorte prospetivos e estudos retrospectivos

Tipo de tratamento: RT-IOE ou RT-IO

Outcomes: controlo local, mortalidade, sobrevida global

Tipo de doentes: Diagnosticadas com carcinoma invasivo da mama em estágio inicial

Limite temporal: Fevereiro 2010 – Fevereiro 2020

Não foram colocados limites no que se refere ao tamanho da amostra.

Foi ainda feita pesquisa a partir da bibliografia dos artigos selecionados.

Foram excluídos artigos de acesso pago e aqueles escritos em qualquer língua que não inglês ou português.

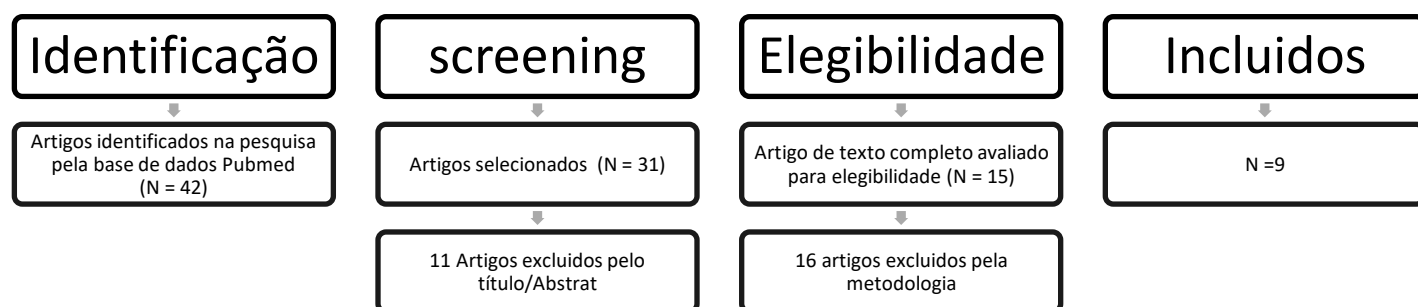


Figura 1. Organigrama da seleção de artigos.

2. Resultados

Foram obtidos pela pesquisa bibliográfica 31 artigos, após leitura dos Abstrats, 15 foram lidos integralmente, e deste 9 foram incluídos nesta revisão.

Foram incluídas duas revisões sistemáticas ^{14 15}, dois ensaios clínicos randomizados de fase III ^{16 17}; dois ensaios clínicos de fase II ^{18 19}, dois estudos de coorte prospectivos ^{20 21} e um estudo retrospectivo ²².

O tempo de seguimento médio para a maior parte dos estudos foi igual ou superior a 46 meses, com exceção do estudo Vaidya et al., 2010 que não especificou o tempo médio de seguimento, e do estudo Valente et al., 2016, cujo seguimento médio foi de 23,3 meses.

Três dos estudos apresentaram uma amostra inferior a 200 ^{19 20 21}, ao passo que os demais ultrapassaram este valor. Dois deles ^{16 17} com amostra superior a 1000.

No que concerne as revisões sistemáticas, elas incluíram estudos que foram realizados entre 2000 – 2014.

Os resultados de Ruano-Ravina et al., cujo estudos incluídos foram os publicados entre 2000- 2008, indicaram que o uso de RT-IO para o tratamento do cancro da mama não é inferior a radioterapia convencional no que se refere ao controlo local, adicionalmente, que a sobrevida nestas doentes não diferia das tratadas com radioterapia convencional. Relativamente a segurança, com RT-IO a incidência de complicações agudas não chegou aos 10%, e poucas eram complicações graves, menos de 1%. Os efeitos secundários eram maioritariamente ligeiros-moderados (grau I- II). ¹⁴

Zhang et al., indicaram que embora houvesse heterogeneidade significava entre os estudos incluídos na metanálise, comparativamente à radioterapia convencional, a RT-IO teve o risco de recidiva ipsilateral significativamente superior, com um *Risc Ratio* (RR): 2,83%. Contudo, não se verificou diferenças significativa na sobrevida global, na mortalidade quer relacionada ao cancro da mama quer não relacionada e nas metástases a distância, tendo o RR sido: 0,88%; 1,20%; 0,76% 2 0,95% respetivamente. ¹⁵

Relativamente aos demais estudos, as suas principais características estão descritas na Tabela 3.

TARGIT-A é um ensaio clínico multicêntrico de fase III que incluiu 2323 doentes com idades ≥ 45 A, diagnosticadas com carcinoma ductal invasivo primário unifocal, candidatas a cirurgia conservadora da mama, aleatoriamente escolhidas para receberem RT-IO ou radioterapia convencional pós-cirúrgica. Os resultados foram calculados para um período de seguimento de 4 anos. Às aleatorizadas para o braço RT-IO foi administrada uma dose de radioterapia de 20Gy. ¹⁶

Após quatro anos de seguimento ocorreram 6 recidivas locais no grupo tratado intra-operatóriamente e 5 recidivas no grupo tratado com radioterapia convencional, o que correspondeu a uma diferença na recidiva local de 0,25% entre os dois grupos.

ELIOT, também um ensaio clínico de fase III, incluiu 1305 doentes entre os 45 e 75 A diagnosticadas com carcinoma da mama em estágio inicial, candidatas a terapêutica conservadora. Estas foram então escolhidas aleatoriamente para a receção de radioterapia convencional ou RT-IO por feixe de eletrões, tendo as doentes do braço RT-IO recebido radiação na dose de 21 Gy. ¹⁷

Neste estudo, ocorreram 35 recidivas tumorais ipsilaterais no grupo RT-IO e 4 no grupo controlo, mas, embora a taxa de recidiva não ultrapassasse a margem de equivalência, foi significativamente superior no grupo IOERT (4,4 % vs 0,4%). A sobrevida global entre os dois grupos foi semelhante. ¹⁷

O estudo Maluta et al, 2012, é um ensaio clínico de fase II que incluiu doentes com carcinoma de baixo risco selecionadas para receberem 21Gy de RT-IO por feixe de eletrões. Foram incluídas 226 doentes, com idades ≥ 50 A, tamanho ≤ 3 cm, com doença unicêntrica e unifocal, foram excluídos o carcinoma lobular, CDIS e os tumores com um componente intraductal extenso. ¹⁸

Foi realizado um seguimento médio de 46 meses, tendo sido observada uma recidiva aos 23 meses (0,4 %), correspondendo a uma taxa anual de 0,2%. ¹⁸

Neste estudo a toxicidade foi considerada aceitável.

Um outro ensaio clínico de fase II foi o Sawaki et al., com uma amostra de 142 doentes (embora apenas 129 tenham sido submetidas a terapêutica), em que a semelhança com o anterior incluíram doentes com idades ≥ 50 A, com carcinoma da mama primário sem um componente intraductal extenso ou tumor localizado na cauda de Spence. Foi administrada a estas doentes RT-IO por feixe de eletrões na dose de 21 Gy.

O seguimento médio foi de 59,5 meses, tendo sido observadas uma taxa de recidiva ipsilateral de 3,1%.¹⁹

Abo-Madyan et al., apresenta o seguimento a longo prazo das doentes de um dos centros integrantes no TARGIT-A. Foram incluídas 184 doentes, com idade ≥ 50 A, cT1 cN0 cM0, carcinoma ductal invasivo confirmado histologicamente, estas receberam RT-IO na dose de 20 Gy.²¹

O seguimento médio foi de 8,5 A, ocorreram durante este período duas recidivas locais, uma aos 70,3 M (no grupo RT-IO) e aos 4,5 meses que ocorreu numa das doentes pertencente ao grupo de radioterapia convencional mas que recusou qualquer tipo de tratamento. Assim o risco de recidiva local calculado aos 5 anos foi de 0 no grupo RT-IO e 1,2% no grupo da radioterapia convencional.²¹

De forma semelhante ocorreu uma recidiva ipsilateral (na mesma mama, mas não no mesmo quadrante da neoplasia primária) no grupo RT-IO aos 86,5 meses e aos 43,9 meses no grupo da radioterapia convencional, o que novamente leva a que o risco calculado aos 5 anos tenha sido de 0% no grupo RT-IO e 1,2% no grupo controlo.²¹

Valente et al., é um estudo retrospectivo multi-institucional conduzido nos Estados unidos da América. Foram incluídas 935 doentes, com idade média de 66,8 A (32 – 95 A). Só foram incluídas nas análises 822 doentes visto que eram as que apresentavam seguimento ≥ 6 meses.

Relativamente as diferentes modalidades de RT-IO utilizadas, viu-se que 79% receberam primariamente RT-IO; destas 83% receberam apenas RT-IO, 17% receberam radioterapia convencional adicional; 7% receberam RT-IO secundariamente, ou seja, após os resultados anátomo-patológicos e não imediatamente após cirurgia, e finalmente 14% receberam RT-IO como boost à radioterapia convencional. O seguimento médio foi de 23,3 meses, tendo as taxas de recidiva ipsilateral sido 2,3%.

Quando distribuída pelas diferentes modalidades foi observada a taxa de recidiva de 2,4% no grupo de doentes que receberam RT-IO primária, 6,6% nas doentes que receberam RT-IO secundária e 1,8% nas que receberam RT-IO como boost. As complicações pós cirúrgicas foram baixas e poucas doentes tiveram mais de uma complicação.²²

Finalmente, Wang et al., um estudo de coorte prospetivo que analisou uma coorte de 50 doentes tratadas com RT-IO. A idade média destas foi de 46,9 A (26-70 A), e o tamanho tumoral foi ≤ 3 cm. 28% das doentes receberam IOERT como boost e 72% receberam como terapêutica primária numa dose de 20 Gy. ²⁰

Num tempo médio de seguimento de 51,8 meses foram observadas 2 recidivas locais (4%), aos 12 e 25 meses após cirurgia, ambas em doentes que receberam RT-IO unicamente. ²⁰

Tabela 3: Síntese dos resultados

Estudo	Tipo de estudo	Período de Recrutamento/ seguimento médio	Doentes/diagnóstico	Procedimento/ Dispositivo	Resultados
¹⁶ (Vaidya et al., 2010)	Ensaio clínico fase III	2000 – 2010 Seguimento médio: não especificado, resultados após 4*	N: 2232 Grupo RT-IO (1113) ; Grupo RT (1119) T1: 33% ; T1: 36% T2: 52% ; T2: 49% T3: 15% ; T3: 15%	RT-IO: 20 Gy com ou sem RT adicional Dispositivo: Itrabeam (Raio x) RT: 40 – 56 Gy com ou sem boost de 10 – 16 Gy	Recidiva Local aos 4 anos: RT-IO:1,20% RT:0,95%
¹⁸ (Maluta et al., 2012)	Ensaio clínico fase II	2006 – 2009 Seguimento médio: 46 meses	N: 226 Status: T1- T2 Tamanho após resultado patológico (cm): < 0.5: 13 (5.7%) 0.5-1.0: 79 (35%) 1.0-2.0: 104 (46%) 2.0-3.0: 30 (13.3%) 2.0-5.0: 30 (13.3%) >5: 0	RT-IO: 21 Gy com margens laterais de 2cm Dispositivo: Mobetron (Eletrões)	Recidiva local: 0,4%
¹⁷ (Veronesi et al., 2013)	Ensaio clínico fase III	2000 – 2007 Seguimento médio: 5,8A (69,6M)	N: 1305 Status: T1- T2 Grupo IOERT (651); Grupo RT (654) ≤1 cm: 31% ; ≤1 cm: 30% 1-1.5 cm: 38% ; 1-1.5 cm:36% 1.5- 2 cm: 19% ; 1.5-2 cm: 18% >2- 2,5 cm: 13% ; >2 - 2,5 cm: 16 %	RT-IO: 21 Gy Dispositivo: NOVAC 7 e Liac (Eletrões) RT: 50 Gy com boost 10 Gy de boost	Recidiva Ipsilateral: IOERT :4,4% RT:0,4 %
²⁰ (Wang et al., 2015)	Estudo coorte prospetivo	2008 – 2012 Seguimento médio: 51.8M	N: 50 Status: T1: 80% T2: 20% N0:84% N1:16%	RT-IO: 20Gy RT + boost IOERT: 50 Gy + 9Gy Dispositivo: Mobetron (Eletrões)	Recidiva local: 4%. Metástases: 0 Mortes: 0
²² (Valente et al., 2016)	Retrospectivo	2007 – 2013 Seguimento médio: 23,3 M	N: 822 T1-T2 Tamanho (cm): <1 cm: 46% 1-2 cm: 44% 2-3 cm: 8% > 3cm: 2%	RT-IO: 20 Gy com ou sem RT adicional RT: 40 – 56 Gy com ou sem boost de 10 – 16 Gy Dispositivo: Intrabeam (Raio x)	Recidiva ipsilateral: 2,3%
²¹ (Abo-Madyan et al., 2019)	Estudo de Coorte Prospetivo	2002 – 2012 Seguimento médio: 8,5 A (102M)	N: 184 cT1 cN0 cM0 Grupo RT-IO (90) ; Grupo RT (90) T1a: 0% ; T1a: 4% T1b: 23% ; T1b: 28% T1c: 64% ; T1c: 52% T2: 12% ; T2: 16%	RT-IO: 20 Gy com ou sem RT adicional Dispositivo: Itrabeam (Raio x) RT: 56 Gy	Recidiva local aos 5A RT-IO: 0% RT: 1,1% Recidiva ipsilateral aos5A RT-IO: 0% RT: 1,2%

¹⁹ (Sawaki et al., 2019)	Ensaio clínico fase II	2010 – 2015 Seguimento Médio: 59,5 M	N: 129 Tamanho (cm) Tis: 3,1% ≤ 0,5: 7,8% >0,5; ≤ 1: 29,5% > 1, ≤ 2: 41,9% > 2: 17,8 %	RT-IO: 21 Gy Dispositivo: Mobetron (Eletrões)	Recidiva Ipsilateral: 3,1%
---	---------------------------	--	--	---	-------------------------------

3. Discussão

Os estudos mais robustos no que concerne a eficácia e efetividade da RT-IO são o TARGIT-A ¹⁶ e ELIOT ¹⁷, ambos os estudos mostraram a não inferioridade da RT-IO perante a radioterapia convencional.

No estudo TARGIT-A, foi adotada uma abordagem risco-adaptada, ou seja, foi previsto e protocolado que as doentes que tivessem resultados menos favoráveis no estudo anátomo-patológico deveriam receber adicionalmente o esquema de radioterapia convencional até um limite de 15%. ¹⁶

A taxa de recidiva aos 4 anos, apesar de significativamente superior à do grupo de controlo foi aceitável. ¹⁶

No estudo ELIOT apesar da taxa de recorrência não ter ultrapassado o limite de equivalência, esta foi significativamente superior à radioterapia controlo (4,4% vs 0,4%). ¹⁷, quando calculada a taxa de recorrência dita “verdadeira”, ou seja, aquela que ocorreu no mesmo quadrante de localização do carcinoma primário a taxa de recidiva apesar de menor continuou a ser significativamente superior ao braço controlo (2,5% vs 0,4%, P= 0,0003). ¹⁷

Pensa-se que esta diferença significativa por um lado se deveu a extrema baixa taxa de recorrência na radioterapia de controlo, o que mostra efetivamente a evolução que este tratamento sofreu ao longo dos anos. Adicionalmente, foi possível, através de uma análise das características das doentes tratadas por RT-IO, perceber quais doentes poderiam beneficiar do tratamento adicional com radioterapia externa. Estas foram: doentes com tumores com mais de 2 cm de tamanho, com 4 ou mais gânglios positivos, indiferenciados (Grau 3), com recetores de estrogénios negativos e em triplos negativos.

A recorrência ipsilateral, aos 5 anos, foi de 11,3% para 36,6% nas doentes que apresentassem pelo menos uma destas características (199 doentes), e, em contraste foi de 1,5% para 69,4% nas doentes que não apresentavam qualquer destas características (452 doentes).¹⁷

Uma das críticas ao TARGIT-A é feita concernente ao pouco tempo de follow-up (resultados publicados para 4 anos de seguimento). Assim, Abo-Madyan et al., 2019, que corresponde aos resultados a longo prazo de uma das instituições participantes no TARGIT apresenta-nos resultados para um tempo de follow-up médio de 8,5 anos. E este estudo veio apoiar os resultados do estudo de que fez parte, tendo tido resultados ainda melhores. A causa para estes resultados não foi possível de se identificar claramente visto que globalmente as doentes incluídas possuíam mais fatores presumíveis de mau prognóstico ao serem comparadas com as demais doentes incluídas no TARGIT-A.²¹

Os dois ensaios clínicos de fase II incluídos usaram RT-IO por feixe de eletrões como modalidade de RT-IO, e em ambos estudos as taxas de recidiva foram aceitáveis. É importante notar que no estudo Sawaki et al., todas as doentes tinham carcinoma de baixo risco, tinham positividade para os recetores de estrogénio e HER2 negativo, sendo submetidas a hormonoterapia como terapêutica adjuvante. Entretanto, as recidivas ocorreram imediatamente sob a pele próxima à localização tumoral, apesar das margens terem sido negativas. É, pois, importante uma maior atenção à técnica cirúrgica dada a natureza direcionada da RT-IO.¹⁹

No estudo de coorte prospetivo (Wang et al., 2015), das 50 doentes tratadas com RT-IO, em 28% destas a RT-IO foi usada como boost e nas demais 72% apenas RT-IO. A idade média das doentes foi 46,9A e todas tinham neoplasia inferior a 3 cm. Ao fim do período de follow-up foram registadas duas recidivas.²⁰

Relativamente ao estudo retrospectivo TARGIT-R, podemos ver que o uso de RT-IO tem vindo a aumentar nos EUA e as doentes seleccionadas são as de muito baixo risco e a taxa de recidiva de igual forma tem sido baixa.²²

Neste estudo a RT-IO foi usada de três modos, primária, secundária, e como boost. Como seria expectável, quando usada como boost a taxa de recidiva é bastante baixa comparativamente as demais, entretanto, o facto da administração secundária da RT-IO

apresentar maior taxa de recorrência comparativamente a primária, evidencia que apesar de só termos resultados anátomo-patológicos após a administração da RT-IO esta não deve ser protelada em virtude dos resultados.²²

Os resultados desta revisão mostram que a RT-IO é equiparável à radioterapia convencional quanto à sobrevida global. A sua eficácia e efetividade no tratamento do cancro da mama em estágio inicial não é inferior ao tratamento convencional no que se refere ao controlo da doença local. É, no entanto, necessária uma escolha cuidadosa das doentes no sentido de serem selecionadas as de baixo risco, e é ainda importante realçar a necessidade de mais estudos para a identificação mais precisa deste grupo de doentes.

4. Conclusão

As evidências relativamente a eficácia e efetividade da RT-IO no tratamento do cancro da mama em estágio inicial têm se tornado mais robustas e progressivamente de melhor qualidade.

Entretanto mantém-se a necessidade de mais estudos com maiores tempos de follow-up que permitam a identificação com maior precisão das doentes que efetivamente beneficiem desta modalidade.

De acordo com a evidência atual, o uso desta técnica deve ser bem ponderado e a escolha das doentes é fundamental, sendo que devem ser escolhidas as com mais baixo risco de recidiva possível.

Embora a taxa de recorrência local seja superior às evidenciadas nas tratadas com radioterapia convencional esta não ultrapassa o limite de inferioridade, podendo ser considerada equivalente a radioterapia convencional no controlo da doença local em doentes de baixo risco.

Adicionalmente as doentes tratadas com RT-IO apresentam uma sobrevida global equiparável às tratadas com radioterapia convencional, com potencialmente menores efeitos secundários.

5. Limitações

Além das limitações inerentes a qualquer revisão não sistemática, este trabalho apresenta como principal limitação a heterogeneidade dos estudos incluídos, que se

observou no tipo de estudo, técnicas de RT-IO utilizadas, no número de doentes incluídas, nas características destas doentes, e no tempo de follow-up o que limita uma comparação acurada dos resultados.

6. Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho.

Começo por agradecer aos meus amigos, Joana Caramelo, José Lucas Tatá, Ana Maria Silva e a muitos outros que tornaram este percurso académico marcante, obrigada pelo vosso apoio e incentivo durante estes anos, foi um prazer ter caminhado convosco.

A Prof^a. Emília Vieira, primeiramente por me ter inspirado enquanto médica, professora e pessoa, pela sua empatia para com as suas doentes e para com todos a sua volta, e em segundo lugar por ter aceite o desafio de conduzir-me nesta jornada, pela facilidade de comunicação, pela sua prontidão nos esclarecimento das questões que foram surgindo ao longo do caminho, pela sua honestidade e globalmente pelo seu contributo na idealização e concretização desta revisão, sem si não seria possível.

A FML, por se ter tornado a minha casa, vou ter saudades.

Por último, mas não menos importantes, à minha família, pelo vosso amor e apoio incondicional, por me ajudarem a crer que nada é “difícil” ou “impossível” mas que o que conhecemos como dificuldades são apenas níveis dos múltiplos desafios que todos encontramos nas nossas jornadas, por me ensinarem a gostar dos meus altos e a apreciar ainda mais os baixos, por me terem ajudado a crer que as regras existem, mas que por vezes mais extraordinária do que as regras são as exceções, obrigada por em momento algum duvidarem de mim.

E mãe, a ti só tenho a dizer o mais sincero e emocionado obrigada.

7. Bibliografia

1. GLOBOCAN. Cancer Today. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2018&mode=cancer&mode_population=regions&population=620&populations=620&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10. Published 2018. Accessed June 4, 2020.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17:43-46. doi:10.7314/APJCP.2016.17.S3.43
3. Alto Comissariado da Saúde CN para as DO. Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama 09. 2008:113. <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/recomendacoes-nacionais-para-diagnostico-e-tratamento-do-cancro-da-mama-pdf.aspx>.
4. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. *Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A Review of Available Techniques*.; 2010. doi:10.1186/1748-717X-5-90
5. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed June 3, 2020.
6. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mittra I. Multicentricity of breast cancer: Whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer*. 1996;74(5):820-824. doi:10.1038/bjc.1996.442
7. R H, SH V, M M, JH H. Histologic Multifocality of Tis, T1-2 Breast Carcinomas. Implications for Clinical Trials of Breast-Conserving Surgery. *Cancer*. 1985;56(5). doi:10.1002/1097-0142(19850901)56:5<979::AID-CNCR2820560502>3.0.CO;2-N
8. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241. doi:10.1056/NEJMoa022152
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-1232. doi:10.1056/NEJMoa020989
10. Arthur DW, Vicini FA, Kuske RR, Wazer DE, Nag S. Accelerated partial breast irradiation: An updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy*. 2003;2(2):124-130. doi:10.1016/S1538-4721(03)00107-7
11. Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, et al. Intraoperative radiation therapy with

- electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *Breast*. 2003;12(6):483-490. doi:10.1016/S0960-9776(03)00156-5
12. Polgár C, Limbergen E Van, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010;94(3):264-273. doi:10.1016/j.radonc.2010.01.014
 13. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2016;7:73-79. doi:10.1016/j.prro.2016.09.007
 14. Ruano-Ravina A, Cantero-Muñoz P, Eraso Urién A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: A systematic review. *Cancer Lett*. 2011;313(1):15-25. doi:10.1016/j.canlet.2011.08.020
 15. Zhang L, Zhou Z, Mei X, et al. Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy in early-stage breast cancer. *Med (United States)*. 2015;94(27):e1143. doi:10.1097/MD.0000000000001143
 16. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9735):91-102. doi:10.1016/S0140-6736(10)60837-9
 17. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1269-1277. doi:10.1016/S1470-2045(13)70497-2
 18. Maluta S, Dall'Oglio S, Marciali N, et al. Accelerated partial breast irradiation using only intraoperative electron radiation therapy in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2). doi:10.1016/j.ijrobp.2012.03.013
 19. Sawaki M, Miyamoto T, Fujisawa T, et al. Multicenter Phase II Study of Intraoperative Radiotherapy of Early Breast Cancer: Ipsilateral Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(8):2428-2434. doi:10.1245/s10434-019-07350-7
 20. Wang X, Liu J, Wang W, Feng Q, Wang X. *Clinical Analysis of Intraoperative Radiotherapy during Breast-Conserving Surgery of Early Breast Cancer in the Chinese Han Population.*; 2015. www.impactjournals.com/oncotarget. Accessed March 31, 2020.
 21. Abo-Madyan Y, Welzel G, Sperk E, et al. Single-center long-term results from the randomized phase-3 TARGIT-A trial comparing intraoperative and whole-breast radiation therapy for early breast cancer. *Strahlentherapie und Onkol*. 2019;195(7):640-647. doi:10.1007/s00066-019-01438-5
 22. Valente SA, Tendulkar RD, Cherian S, et al. TARGIT-R (Retrospective): North American Experience with Intraoperative Radiation Using Low-Kilovoltage X-

Rays for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2809-2815.
doi:10.1245/s10434-016-5240-1